****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO**

Ketoprofene sale di lisina

40 mg compresse orodispersibili

**E-PHARMA TRENTO**

**Numero di AIC: 047370**

****

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO. Esso spiega come KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È < KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO > E A COSA SERVE?**

< **KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO** > è un medicinale contenente il principio attivo Ketoprofene sale di lisina ed è disponibile come compresse orodispersibili contenenti ciascuna 40 mg di ketoprofene sale di lisina (corrispondente a 25 mg di ketoprofene).

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO < KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO >?**

< **KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO** > è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO va preso preferibilmente a stomaco pieno, dopo i pasti.

La compressa di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO va sciolta in bocca e deglutita; si dissolve con la saliva: questo ne consente l'impiego senza acqua.

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO deve essere sempre utilizzato alla dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile necessario al controllo dei sintomi al fine di ridurre la comparsa degli effetti indesiderati.

La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni è 1 compressa, una sola volta o ripetuta 2-3 volte al giorno, nelle forme dolorose di maggiore intensità.

Nei pazienti anziani, e nei pazienti con problemi al fegato si devono utilizzare i dosaggi minimi.

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO non deve essere assunto se il paziente ha gravi problemi epatici o ai reni.

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 15 anni, nelle donne al terzo trimestre di gravidanza e durante allattamento.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>).

**3) COME FUNZIONA <KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO>?**

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO, il cui codice ATC è M01AE03, contiene il principio attivo ketoprofene, esso appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (“FANS”) usati contro il dolore e l’infiammazione.

**4) COME È STATO STUDIATO < KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO >?**

Sono stati presentati numerosi riferimenti bibliografici che dimostrano la sicurezza e l’efficacia del “Ketoprofene”, quando assunto per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI <KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO>?**

Sulla base dei dati di letteratura sull’efficacia e la sicurezza del Ketoprofene in formulazione orale si ritiene che il Rapporto Beneficio/Rischio del medicinale sia positivo. I più comuni effetti indesiderati riscontrati con KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani. La frequenza e l'entità di tali effetti risultano ridotte assumendo il medicinale a stomaco pieno. Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO si rimanda al foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>).

**6) PERCHE’ <KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO> E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 9, 10, 11 e 12 Giugno 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cbis).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI <KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO>?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a <KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO>.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A <KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO>**

Il **3 agosto 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 01/12/2020.

****

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO il **03 agosto 2020.**

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La domanda della ditta titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO, è stata presentata ai sensi dell’art. 10a della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO, il cui codice ATC è M01AE03, contiene il principio attivo “ketoprofene” appartenente ad un gruppo di medicinali chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (“FANS”), usati contro il dolore e l’infiammazione.

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

A supporto della richiesta di AIC di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO sono stati forniti dati bibliografici; non sono stati condotti nuovi studi non clinici e clinici, approccio accettabile per un medicinale contenente un principio attivo per il quale è dimostrato un uso consolidato.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato un’adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

Ketoprofen **– sale di lisina**

2-(3-Benzoylphenyl) propionic acid DL-Lysine salt-

C.A.S Registry N0: 57469-78-0

Aspetto: Polvere cristallina bianca o quasi bianca

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da una doppia busta di polietilene a bassa densità.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 60 mesi quando conservato in doppia busta di polietilene a bassa densità chiuse all’interno di fusti in plastica.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è disponibile in compresse orodispersibili contenenti 40 mg di Ketoprofene.

Gli eccipienti sono mannitolo, xylitab 200 (xilitolo, carbossimetilcellulosa), aroma limone, sorbitolo (E 420), L-leucina, sfere di zucchero, copolimero butilato metacrilato basico (Eudragit E PO), saccarosio, aspartame (E 951), silice colloidale, acido stearico, sodio laurilsolfato, magnesio stearato, polisorbato 20, simeticone.

La maggior parte degli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea. Fanno eccezione l’aroma limone, il simeticone e lo xylitab, per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili. Il magnesio stearato è di origine vegetale.

Il sorbitolo ed il mannitolo sono co-processati e presenti nel medicinale sotto forma di un nuovo eccipiente, la ditta ha dimostrato la mantenuta integrità degli eccipienti originali nel nuovo eccipiente co-processato. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati.

La leucina è un eccipiente di origine animale.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è disponibile in confezioni da 10, 20 e 30 compresse orodispersibili in blister di PA/AL/PVC/AL.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni per il medicinale conservato nella confezione originale, senza nessuna temperatura particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO contiene un principio attivo noto e di uso consolidato. Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del principio attivo Ketoprofene sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici relativi al principio attivo Ketoprofene.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è utilizzato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni per il trattamento di dolori di diversa origine e natura, ed in particolare: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori muscolari e osteoarticolari.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>).

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è ben conosciuto e pertanto a supporto dell’AIC sono stati presentati dati di letteratura.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza. Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto per KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Emorragie gastrointestinali, ulcerazioni e perforazioni in pazienti ad alto rischio * Emorragia/inibizione della funzione piastrinica * Eventi trombotici arteriosi (infarto del miocardio, ictus) * Reazioni di ipersensibilità incluse   reazioni anafilattiche/anafilattoide e boncospasmo in persone con asma   * Eventi avversi epatici (come ad esempio ittero ed epatiti) * Nefrotossicità * ADR a seguito di uso a lungo termine * Uso durante la gravidanza * Gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica) * Interazioni con anticoagulanti * Interazioni con antiipertensivi * Ritenzione di sodio, liquidi, edema * Interazioni con metotrexato, litio, tacrolimus, glicosidi cardiaci |
| Rischi importanti potenziali | * Riduzione della fertilità. * Effetti oculari * Meningite asettica nelle persone con LES (Lupus eritematoso sistemico) e malattia mista del tessuto connettivo * Agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica |
| Informazioni mancanti | * Utilizzo durante l’allattamento * Uso in bambini sotto I 15 anni di età |

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di KETOPROFENE SALE DI LISINA E-PHARMA TRENTO è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico. Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>).